### (19)日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

### (11)特許出願公開番号

## 特開平10-212235

(43)公開日 平成10年(1998)8月11日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	FΙ	
A 6 1 K 31/505	ADU	A 6 1 K 31/505	ADU
# C 0 7 D 239/48		C 0 7 D 239/48	
239/50		239/50	
405/12	2 3 9	405/12	2 3 9

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全 28 頁)

(21)出願番号	特願平9-15628	(71) 出願人 000231394
		日本商事株式会社
(22)出願日	平成9年(1997)1月29日	大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号
		(72)発明者 久木 正勝
		滋賀県彦根市大堂町240
		(72)発明者 大田 洋一郎
		大阪府高槻市奈佐原 1 -13-302-1005
		(72)発明者 川西 健司
		大阪府大阪市旭区清水1-18-2
		(72)発明者 盆子原 康子
		大阪府茨木市三島町2 ローレルハイツ茨
		木1-808
		(74)代理人 弁理士 高島 一
		最終頁に続く

### (54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤

### (57)【要約】

### 【化1】

【効果】 本発明の抗腫瘍剤は優れた抗腫瘍作用を有し、各種腫瘍の治療剤として有用である。

【化2】

#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式[I]:

【化1】

〔式 I 中、R1 は H、炭素数 C1 ~C4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、-OH、炭素数 C1 ~C4 の低級アルコキシ基、炭素数 C1 ~C6 のヒドロキシ低級アルコキシ基又は-NH2 ; R2 は H、-NH2 又は-NHC O CH3 ; R3 は次の(a)~(e)から選ばれる基 【 H 化 2 】

$$-O (CH2)n-C-R8$$
 (e)  
 $CH2 (CH2)m$   
 $R9-C$   
 $R10$ 

R4 はH、ハロゲン原子、-NH2、-CN、-CH O, -CH2 OH, -COOH, -CH2 NH2, -C ONH2、-CH=N-A(Aは-OH、炭素数C1~ C4 の低級アルキル基又は炭素数C1 ~C4 の低級アル コキシ基)、-N=N-Z(Zは芳香環基であって、当 該芳香環基は環上に炭素数C1 ~C4 の低級アルキル 基、ハロゲン原子、-NO2 及び炭素数C1 ~C4 の低 級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよ い。); R5 はH又は炭素数C1 ~C4 の低級アルキル 基; R6 及びR7 は同一又は異なって、それぞれ炭素数 C1 ~ C4 の低級アルキル基; R8 はH、-OH、炭素 数C1 ~C4 のヒドロキシ低級アルキル基又は-CH2 OC(O)CH3;R9はH、-OH、炭素数C1~C 4 の低級アルキル基、炭素数C1 ~C4 のヒドロキシ低 級アルキル基、炭素数C1 ~C4 の低級アルコキシ基、 ビニル基、-O(CH2)k-R(Rは芳香環基であっ

て、当該芳香環基は環上に炭素数C1 ~C4 の低級アル キル基、ハロゲン原子及び炭素数C1 ~C4 の低級アル コキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。kは 0~4の整数)、又は-(CH2)j-R'(R'はべ ンゾイルオキシ基又は芳香環基であって、当該芳香環基 は環上に炭素数C1 ~C4 の低級アルキル基、ハロゲン 原子及び炭素数C1 ~C4 の低級アルコキシ基から選ば れる置換基を有していてもよい。jは0~6の整数); R10はH、-OH又は炭素数C1 ~C4 の低級アルコキ シ基;あるいはR9 とR10とでメチレン基(=CH2) 又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル基(C =O)を形成してもよい;式(c)及び(e)におい て、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結合を 有していてもよい; i は1 ~4 の整数、n は0 ~4 の整 数、mは0~4の整数を示す;但し、n=0でR8=H の場合を除く〕で示されるピリミジン誘導体又はその薬 理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分とし て含有する抗腫瘍剤。

【請求項2】 R1 がH、メチル、エチル、塩素原子、 臭素原子、-OH、メトキシ又は-NH2 であり; R2 はH又は-NH2 であり; R3 は次の(a)  $\sim$  (e) から選ばれる基

#### 【化3】

$$\begin{array}{c|c}
-N & (CH2) & n - C - R8 \\
R5 & CH2 & (CH2) & m
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R9 & -C \\
R10
\end{array}$$

$$-O (CH2)n-C-R8$$
 (e)  
 $CH2 (CH2)m$   
 $R9-C$   
 $R10$ 

であり; R4 はH、塩素原子、臭素原子、-NH2、-CN、-CHO、-CH2 OH、-COOH、-CH2 NH2、-CONH2、-CH=N-A(Aは-OH、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシ)、又は-N=N-Z(Zはフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-

NO2 及びメトキシから選ばれる置換基を有していても よい。) であり:R5 はHであり:R6 及びR7 は同一 又は異なって、それぞれメチル、エチル又はプロピルで あり; R8 はヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルで あり; R9 はH、-OH、メチル、エチル、プロピル、 iso-プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 ヒドロキシプロピル、メトキシ、エトキシ、ビニル、一 O(CH2)k-R:(Rはフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子及びメトキシか ら選ばれる置換基を有していてもよい。kは0~4 の整 数)、又は-(CH2)j-R'(R'はフェニル基で あって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子及 びメトキシから選ばれる置換基を有していてもよい。j は0 ~6 の整数) であり; R10はH、−OH、メトキ シ、エトキシ、プロポキシ又はiso-プロポキシ;あるい はR9 とR10とでメチレン基 (=CH2) 又はそれらが 結合する炭素原子と共にカルボニル基(C=O)を形成 してもよく;式(c)及び(e)において、シクロアル キル環は環内の任意の位置に二重結合を有していてもよ い; i は1 ~4 の整数、nは1 又は2 、mは0 ~2 の整 数を示す、請求項1記載の抗腫瘍剤。

【請求項3】 下記の化合物からなる群から選ばれる少なくとも1つの化合物又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分として含有する請求項1記載の抗腫瘍剤。

- 1) 2,  $5-\tilde{y}$ アミノ- $4-\{[[1-t]$ にロキシメチル-3-(2-7)ェニルエチル)  $-1-\tilde{y}$ クロブチル [x+y] アミノ y ピリミジン、
- 2) 2-アミノー6-クロロー4- { [ [ 1-ヒドロ キシメチルー3- ( 2-フェニルエチル ) - 1 - シクロ ブチル ] メチル ] アミノ } ピリミジン 、
- 3) 2-アミノー6-クロロー4-{[[1-ヒドロキシメチルー3-(3-フェニルプロピル)-1-シクロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、

- 6)  $2-\text{P} \in J-6-D$   $DD = 5-\text{R} \cup 8 \cup 4 \{ [3-(1-\text{X} + \text{V} \cup 1-\text{V} \cup 1-\text{V}$
- 8) 2-アミノ-6-クロロ-5-ヒドロキシイミノ メチル-4-{[[3-(1-メチルエチル)-1-ヒ ドロキシメチル-1-シクロブチル]メチル]アミノ}

ピリミジン、及び

9)  $2-\text{P} \in J-6-D$ ロロー 5-[(4-Dロロフェニル) アゾ]  $-4-\{[[1-\text{E} \vdash \text{E} \vdash \text{E$ 

### 【発明の詳細な説明】

#### [0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、各種の腫瘍の治療 剤として有用なピリミジン誘導体又はその薬理学的に許 容可能な塩を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

#### [0002]

【従来の技術】現在多くの腫瘍に対しては薬効面及び安 全性の面から、満足のいく薬剤はなく、優れた抗腫瘍剤 の開発が望まれている。従来、シクロアルキル環を有す るピリミジン関連誘導体は次のようなものが知られてい る。特開平8-134044号公報に優れた抗ウイルス 作用を有する1-ヒドロキシメチルーシクロアルキルー 1-メチルアミノ誘導体が開示されており、特開平2-304088号公報には、カルボビル (Carbovi r)として周知の抗ウイルス剤の製造中間体として、ピ リミジニルアミノ基で置換されたシクロペンテンカルビ ノール化合物が開示されている。特開平3-47169 号公報には、炭素環式ヌクレオシドアナログの合成中間 体としてシクロブチルアミノ基を有するピリミジン誘導 体が開示されている。又、特開昭60-130571号 公報には、除草剤又は殺微生物剤として有用な、シクロ プロピルメチルアミノ基を有するピリミジン誘導体が開 示されている。しかしながら、本発明に係わるピリミジ ン誘導体のような構造を有する化合物が抗腫瘍作用を有 することはこれまで報告されていない。

### [0003]

【発明が解決しようとする課題】現在、腫瘍に対しては 満足のいく治療薬はなく、新たな抗腫瘍剤の開発が望ま れ、種々の研究がなされてきているのが現状である。本 発明の目的は、副作用が少なく抗腫瘍作用が強い理想的 な薬剤の開発にある。

### [0004]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の事情を鑑み鋭意研究を行った結果、本発明に係わるピリミジン誘導体が優れた抗腫瘍作用を有し、又低毒性であることを見い出し、本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明の要旨及び好ましい態様は以下の通りである。

[1]次の一般式[I]:

[0006]

【化4】

【0007】〔式 I 中、R1 はH、炭素数C1  $\sim$ C4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、-OH、炭素数C1  $\sim$ C4 の低級アルコキシ基、炭素数C1  $\sim$ C6 のヒドロキシ低級アルコキシ基又は-NHC  $\rightarrow$ CH3 ; R3 は次の(a)  $\sim$ (e) から選ばれる基

[0008]

#### 【化5】

$$\begin{array}{c|c}
-N & (CH2) & n - C - R8 \\
R5 & CH2 & (CH2) \\
\hline
R9 & -C \\
\hline
R10
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
-N & (CH2) & n - C - R8 \\
R5 & & & & \\
\end{array}$$

$$-O (CH2) n - C - R8$$
 (e)  
 $CH2 (CH2) m$   
 $R9 - C$ 

【0009】R4 はH、ハロゲン原子、-NH2、-C N, -CHO, -CH2 OH, -COOH, -CH2 N H2、-CONH2、-CH=N-A(Aは-OH、炭 素数C1 ~C4 の低級アルキル基又は炭素数C1 ~C4 の低級アルコキシ基)、-N=N-Z(Zは芳香環基で あって、当該芳香環基は環上に炭素数C1 ~C4 の低級 アルキル基、ハロゲン原子、-NO2及び炭素数C1~ C4 の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有してい てもよい。); R5 はH又は炭素数C1 ~C4 の低級ア ルキル基; R6 及びR7 は同一又は異なって、それぞれ 炭素数 $C1 \sim C4$  の低級アルキル基; R8 はH、-OH、炭素数C1~C4のヒドロキシ低級アルキル基又は - C H 2 O C ( O ) C H 3 ; R 9 は H 、 - O H 、 炭素数 C1 ~C4 の低級アルキル基、炭素数C1 ~C4 のヒド ロキシ低級アルキル基、炭素数C1 ~C4 の低級アルコ キシ基、ビニル基、-O(CH2)k-R(Rは芳香環 基であって、当該芳香環基は環上に炭素数C1 ~C4 の 低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数C1 ~C4 の 低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよ い。kは0~4の整数)、又は-(CH2)j-R' (R) はベンゾイルオキシ基又は芳香環基であって、当 該芳香環基は環上に炭素数 $C1 \sim C4$  の低級アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数 $C1 \sim C4$  の低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。jは0  $\sim$ 6 の整数);R10はH、-OH又は炭素数 $C1 \sim C4$  の低級アルコキシ基;あるいはR9 とR10とでメチレン基(=CH2)又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル基(C=O)を形成してもよい;式(c)及び(e)において、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結合を有していてもよい;iは1  $\sim$ 4 の整数、nは0  $\sim$ 4 の整数、mは0  $\sim$ 4 の整数を示す;但し、n=0 でR8=Hの場合を除く〕で示されるピリミジン誘導体又はその薬理学的に許容可能な塩の少なくとも一つを有効成分として含有する抗腫瘍剤。

〔2〕R1 がH、メチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-OH、メトキシ又は-NH2 であり; R2 はH又は-NH2 であり; R3 は次の(a) $\sim$ (e)から選ばれる基

[0010]

#### 【化6】

$$-N (CH2) n - C - R8$$
 (b)  
R5 R6 R7

$$\begin{array}{c|c}
-N & (CH2) & n - C - R8 \\
R5 & CH2 & (CH2) \\
R9 & -C \\
R10
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
-N & (CH2) & n-C-R8 \\
R5 & & & \\
\end{array}$$

$$-O (CH2)n-C-R8$$
 (e)  
 $CH2 (CH2)m$   
 $R9-C$   
 $R10$ 

【0011】であり;R4はH、塩素原子、臭素原子、-NH2、-CN、-CHO、-CH2OH、-COOH、-COOH、-CH2OH、-COOH、-CH2NH2、-CH=N-A(Aは-OH、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシ)、又は-N=N-Z(Zはフェニル基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原子、-NO2及びメトキシから選ばれる置換基を有していてもよい。)であり;R5はHであり;R6及びR7は同一又は異なって、それぞれメチル、エチル又はプロピルであり;R8はヒドロキシメチル又はヒ

ドロキシエチルであり; R9 はH、-OH、メチル、エ チル、プロピル、iso-プロピル、ヒドロキシメチル、ヒ ドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、メトキシ、エト キシ、ビニル、-O(CH2)k-R:(Rはフェニル 基であって、環上にメチル、エチル、塩素原子、臭素原 子及びメトキシから選ばれる置換基を有していてもよ い。kは0~4 の整数)、又は-(CH2)j-R' (R'はフェニル基であって、環上にメチル、エチル、 塩素原子、臭素原子及びメトキシから選ばれる置換基を 有していてもよい。 jは0~6の整数)であり; R10は H、-OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はiso-プロポキシ;あるいはR9とR10とでメチレン基(=C H2 ) 又はそれらが結合する炭素原子と共にカルボニル 基(C=O)を形成してもよく;式(c)及び(e)に おいて、シクロアルキル環は環内の任意の位置に二重結 合を有していてもよい; i は1 ~4 の整数、nは1 又は 2 、mは0 ~2 の整数を示す、上記〔1〕に記載の抗腫 瘍剤。

- [3]下記の化合物からなる群から選ばれる少なくとも 1つの化合物又はその薬理学的に許容可能な塩の少なく とも一つを有効成分として含有する上記[1]に記載の 抗腫瘍剤。
- 1)  $2, 5-\tilde{y}$  $P = 1-4-\{[1-\tilde{y}]$  $+ 1-\tilde{y}$  $+ 1-\tilde{y}$ +
- 2) 2-アミノ-6-クロロ-4-{[[1-ヒドロ キシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロ ブチル]メチル]アミノ+ピリミジン、
- 3) 2-アミノ-6-クロロ-4-{[[1-ヒドロキシメチル-3-(3-フェニルプロピル)-1-シクロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、
- 5) 6-クロロ-2, 5-ジアミノ-4-{[[3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、
- 8) 2-アミノ-6-クロロ-5-ヒドロキシイミノメチル-4-{[3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、及び
- 9) 2-アミノ-6-クロロ-5-〔(4-クロロフェニル)アゾ]-4-{〔[1-ヒドロキシメチル-3

-フェニルメチルオキシ−1-シクロブチル]メチル〕 アミノ}ピリミジン。

#### [0012]

【発明の実施の形態】本発明の前記一般式[I]中、R 1 で示される炭素数C1 ~C4 の低級アルキル基は直鎖 状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチ ル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチ ルであり、好ましくは、メチル又はエチルであり、最も 好ましくはメチルであり:ハロゲン原子としては、塩素 原子、臭素原子、フッ素原子又はヨウ素原子が挙げら れ、最も好ましくは塩素原子又はフッ素原子である:炭 素数C1 ~C4 の低級アルコキシ基は直鎖状又は分枝鎖 状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プ ロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシであり、好ま しくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメ トキシであり:炭素数C1 ~C6 のヒドロキシ低級アル コキシ基は、アルコキシ部分が直鎖状又は分枝鎖状のい ずれでもよく、またシクロアルキル環を含んでいてもよ い。例えば2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプ ロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ又は1-ヒドロキシ メチルシクロブチルー1-メトキシが挙げられる。

【0013】R4で示されるハロゲン原子としては、塩 素原子、臭素原子、フッ素原子又はヨウ素原子が挙げら れる。R4 で示される-CH=N-AにおけるAは水酸 基、炭素数C1 ~C4 の低級アルキル基または炭素数C 1~C4の低級アルコキシ基であり、Aで示される炭素 数C1 ~C4 の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状の いずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、 iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられる。 またAで示される炭素数C1~C4の低級アルコキシ基 は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキ シ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブト キシまたはiso-ブトキシが挙げられる。Aとしては、好 ましくは水酸基である。R4 で示される-N=N-Z中 のZは芳香環基であって、当該芳香環基は環上に炭素数 C1~C4の低級アルキル基、ハロゲン原子、-NO2 及び炭素数C1~C4 の低級アルコキシ基から選ばれる 置換基を有していてもよい。該置換基としての炭素数C 1~C4の低級アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状のい ずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、is o-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ま しくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルで あり、最も好ましくはメチルであり:ハロゲン原子とし ては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が 挙げられ、最も好ましくは塩素原子、臭素原子である: 炭素数C1 ~C4 の低級アルコキシ基としては、メトキ シ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブ トキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシで あり、最も好ましくはメトキシである。Zで示される芳 香環基としてはフェニル基等が挙げられる。R4 で示さ

れる-N=N-Zとしては、 【0014】 【化7】

-N=N-(0)-C1

【0015】 【化8】

 $-N = N - \bigcirc B r$ 

【0016】 【化9】

 $-N = N - \bigcirc N O 2$ 

【0017】が挙げられる。

【0018】R5で示される炭素数C1~C4の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられる。

【0019】R6 又はR7 で示される炭素数C1~C4の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル又はプロピルであり、最も好ましくはメチル又はエチルである。

【0020】R8で示される炭素数C1~C4のヒドロキシ低級アルキル基は、アルキル部分が直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばヒドロキシメチル、1ーヒドロキシエチル、1ーヒドロキシプロピル、2ーヒドロキシエチル、3ーヒドロキシプロピル又は4ーヒドロキシブチルが挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル、1ーヒドロキシエチルスは2ーヒドロキシエチルであり、最も好ましくはヒドロキシメチル、1ーヒドロキシエチル又は2ーヒドロキシエチルである。

【0021】R9で示される炭素数C1~C4の低級アルキル基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであり、最も好ましくはn-プロピル又はiso-プロピルであり:炭素数C1~C4のヒドロキシ低級アルキル基は、アルキル部分が直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばヒドロキシメチル、1ーヒドロキシエチル、2ーヒドロキシメチル、1ーヒドロキシーピル又は4ーヒドロキシブチルが挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル、1ーヒドロキシーピルであり、最も好ましくはヒドロキシメチルであり:炭素数C1~C4の低級アルコキシ基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-

プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシであり、最も好ましくはメトキシである。

【0022】R9で示される-O(CH2) k-R中のRは芳香環基であって、当該芳香環基は環上に置換基を有していてもよい。該置換基としての炭素数C1~C4の低級アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであり、最も好ましくはメチルであり:ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、最も好ましくは塩素原子又はフッ素原子である:炭素数C1~C4の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシである。

【0023】R9で示される-(CH2)j-R'中の R'が芳香環基である場合、当該芳香環基は環上に置換 基を有していてもよい。該置換基としての炭素数C1 ~ C4の低級アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれ でもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プ ロピル、n-ブチル又はiso-ブチルが挙げられ、好ましく はメチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルであ り、最も好ましくはメチルであり:ハロゲン原子として は、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙 げられ、最も好ましくは塩素原子又はフッ素原子であ る:炭素数C1~C4の低級アルコキシ基としては、メ トキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又は n-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキ シであり、最も好ましくはメトキシ基である。R又は R'で示される芳香環基としてはフェニル基等が挙げら れる。

【0024】R10で示される炭素数C1~C4の低級アルコキシ基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ又はn-ブトキシが挙げられ、好ましくはメトキシ又はエトキシである。

【0025】本発明の前記一般式 [I]で示される化合物は更に適当な酸との反応により、所望に応じて薬理学的に許容可能な塩に変換することも、又、生成した塩から塩基を遊離させることも出来る。本発明の前記一般式 [I]で示される化合物の薬理学的に許容可能な酸付加塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルキルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸のような低級アルキルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸のようなアリールスルホン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸等の有機酸が挙げられ、造塩反応は常法により容易に行うことが出来

る。

【0026】一般式 [I] における各置換基は次のものが好ましい。R1 はH、ハロゲン原子、-OH又は炭素数C1  $\sim$ C4 の低級アルコキシ基;R2 はH又は-NH2;R3 は次の式(a) $\sim$ (e)から選ばれる基;

### [0027]

【化10】

$$-N (CH2)n - C - R8$$
 (b)

$$\begin{array}{c|c}
-N & (CH2) & n-C-R8 \\
 & R5 \\
\end{array}$$

$$-O (CH2)n-C-R8$$
 (e)  
 $CH2 (CH2)m$   
 $R9-C$   
 $R10$ 

【0028】R4 はH、ハロゲン原子、-NH2、-C N、-CHO、-CH2 OH、-CH=NOH、又は 【0029】

#### 【化11】

$$-N=N-(0)-C1$$

【0030】; R5 はH; R6 及びR7 は同一又は異な った炭素数C1 ~C4 の直鎖状あるいは分枝鎖状低級ア ルキル基; R8 はH、-OH、炭素数C1 ~C4 のヒド ロキシ低級アルキル基又は-CH2 OC (O) CH3 ; R9 はH、-OH、炭素数C1 ~C4 の低級アルキル 基、炭素数C1 ~C4 の低級アルコキシ基、炭素数C1 ~C4 のヒドロキシ低級アルキル基、-O(CH2) k -R(Rは置換基を有していてもよいフェニル基、kは 0 ~4 の整数)、又は-(CH2)j-R'(R'は置 換基を有していてもよいフェニル基、jは0 ∼6 の整 数); R10はH又は炭素数C1 ~C4 の低級アルコキシ 基; i は1 ~4 の整数; nは1 ~4 の整数(より好まし くは1又は2); mは0  $\sim 4$  の整数(より好ましくは0~2)。一般式[I]で示される化合物の中でも特に、 R5 がH、R8 がヒドロキシメチル、R9 が一(CH2) ) j-R'(R'は置換基を有していてもよいフェニ

ル基、jは $0\sim6$ の整数)、nが1又は2、mが $0\sim2$  の化合物は優れた抗腫瘍作用を有し、好ましい化合物である。

【0031】さらに、一般式[I]で示される化合物の中でも、下記の化合物が特に好ましい。

- 1) 2, 5-ジアミノ-4-{[[1-ヒドロキシメチル-3-(2-フェニルエチル)-1-シクロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、
- 2)  $2-\text{P} \in J-6-D$   $DD-4-\{[[1-\text{EFD}] + \text{EFF}] 1-\text{EFD}\}$   $T \in J$   $T \in J$
- 3) 2-アミノー6-クロロー4-{[[1-ヒドロ キシメチルー3-(3-フェニルプロピル)-1-シク ロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、
- 4) 6-クロロ-2,5-ジアミノ-4-{[[3-(2-フェニルメチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル]メチル]アミノ}ピリミジン、
- 5) 6-クロロ-2,5-ジアミノ-4-{[[3-(2-フェニルエチル)-1-ヒドロキシメチル-1-シクロブチル]メチル]アミノトピリミジン、
- 6) 2-アミノー6-クロロー5-ホルミルー4ー { [ [ 3-(1-メチルエチル) -1-ヒドロキシメチルー1-シクロブチル] メチル] アミノトピリミジン、
   7) 2-アミノー6-クロロー5-ホルミルー4ー { [ [ 3-(2-フェニルエチル) -1-ヒドロキシメチルー1-シクロブチル] メチル] アミノトピリミジン
- 8) 2-アミノー6-クロロー5-ヒドロキシイミノメチルー4-{[[3-(1-メチルエチル)-1-ヒドロキシメチルー1-シクロブチル]メチル]アミノ} ピリミジン、又は

【0032】本発明の前記一般式 [I]で示されるピリミジン誘導体は種々の方法により製造することができ、例えば特開平8-134044号公報に記載の方法に従って製造することができる。一般式 [I]で示される化合物の内、R4が-N=N-Zである化合物 [Ib]は、例えば以下の方法に従って製造することができる。

### 【0033】 【化12】

【0034】(上記式中、R1、R2、R3 及びZは前記と同意義を示す)

一般式 [Ia]を有するピリミジン化合物、式:H2N-Zで表される化合物及び亜硝酸ナトリウムの混合物を塩酸等の酸性水溶液中、O℃付近でジアゾカップリング反応させることにより一般式 [Ib]で表されるピリミジン環の5位へ-N=N-Zを導入した化合物を製造することができる。

### [0035]

【発明の効果】本発明の前記一般式[I]で示されるピリミジン誘導体及びその薬理学的に許容可能な塩は抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。本発明の抗腫瘍剤は、悪性腫瘍、良性腫瘍及び前癌病変等の腫瘍、例えば、胃癌、肺癌、肝細胞癌、膵癌、大腸癌、悪性リンパ腫、白血病、乳癌、黒色腫、腎癌、脳腫瘍、腹膜腫瘍、脊髄腫瘍、下垂体腫瘍、甲状腺腫瘍、喉頭癌等の治療に有効である。

【0036】本発明化合物は、適当な製剤用担体と混合して調製した抗腫瘍剤組成物として投与される。投与形態としては、経口、非経口のいずれにおいても投与できる。経口投与剤の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤及びシロップ剤等が挙げられ、非経口投与剤の剤型としては、例えば、注射剤及び坐剤等が挙げられる。これらの製剤の調製には薬理学的、製剤学的に許容可能な添加物を加えることができ、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤及び色素等が用いられる。

【0037】経口剤においては、賦形剤としては、ブドウ糖、乳糖、Dーマンニトール、デンプン、結晶セルロース等が、崩壊剤、崩壊補助剤としては、カルボキシメチルセルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルシウム等が、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、よりビニルピロリドン、ゼラチン等が、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が、コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等が、又、注射剤においては、溶解剤ないし溶解補助剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等が、等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、Dーマンニトール、グリセリン等が、pH調整剤としては、無機酸、有機酸又は無機塩基、有機塩基等の慣用の製剤用成分が使用される。

【0038】本発明化合物の治療患者への投与量は、投与する患者の症状、年令、投与方法によって異なるが、通常0.1mg~1000mg/kg/日である。

【0039】本発明の抗腫瘍剤組成物中における本発明

の有効成分の含有量は、製剤の形によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対し $0.01\sim90$ 重量%、好ましくは $0.01\sim20$ 重量%、特に好ましくは $0.1\sim10$ 重量%である。

【0040】以下に実施例及び試験例を挙げて本発明を 更に具体的に説明するが、本発明はこれらの例に限定さ れるものではない。

#### [0041]

#### 【実施例】

#### 実施例1

2-アミノ-6-クロロ-5-〔(4-クロロフェニル)アゾ〕-4-{〔[1-ヒドロキシメチル-3-フェニルメチルオキシ-1-シクロブチル]メチル〕アミノトピリミジン

p-2ロロアニリン 2.81g(0.022mmo 1)を水20m1及び濃塩酸6m1に溶解させ、3~5 ℃で水20m1に溶解させた亜硝酸ナトリウム1.66g(0.024mo1)を滴下し、p-2ロロベンゼンジアゾニウムクロリド溶液とする。2-アミノー6-クロロー4-[[(1-ヒドロキシメチルー3-フェニルメチルオキシー1-シクロブチル)メチル]アミノ]ピリミジン6.98g(0.02mo1)に酢酸ナトリウム 24.2g、酢酸 170m1、水 170m1を加えて溶解させ、室温で冷却したp-2ロロベンゼンジアゾニウムクロリド溶液を滴下し、一昼夜攪拌した。析出する結晶をp取し、水洗すると橙黄色結晶 8.81g(90.4%)を得た。p142~144℃(ジエチルエーテル)

【0042】特開平8-134044号公報に記載の方法又は実施例1に記載の方法と同様の方法により製造した式[I]で示される化合物群を次の表に例示するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお表中の略号は次の意味を表す。

 MeOH
 : メタノール

 EtOH
 : エタノール

 Et2O
 : エチルエーテル

 iso-PrOH
 : イソプロパノール

AcOEt : 酢酸エチル dec : 分解

表中で  ${}^{1}H-NMR$ 測定溶媒の記載のないものはDMS  $O-d_6$  中で測定した。

[0043]

#### 【表1】

#### R1 R2 N R3

化合物番号	R1	R2	R3	K4	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 Blm/z Clm/z
. 1	H	-NH2	-NHCH2_CH2OH	Н	110-115	0.52( br, 4H ), 3.4( s, 2H ), 3.45 ( d, 2H ), 4.1( br, 1H ), 6.3( d, 1H) 7.52( d, 1H ), 7.56( br, 2H ), 8.85( t, 1H )	194 195
2	Н	-NH2	-NECH2    CH2OH	Н		1.85(s,6H),3.5(s,2H),3.6(d, 2H),4.25(br.1H),6.33(d,1H), 7.58(d,1H),7.7(br,2H),8.9(t,1H)	208 209
3	Н	-NH2	-NECH2   CH2OH  OCH2 -⟨○⟩	Н	161-163 アセトン	1.5-2.4(m, 4H), 3.3(s, 2H), 3.35(d, 2H), 3.8-4.3(m, 1H), 4.35(s, 2H), 4.9 (br. 1H), 5.65(br. 2H), 5.75(d, 1H), 7.6(d, 1H), 6.7(t, 1H), 7.27(s, 5H)	314 315
4	Н	-NH2	-NHCH2   CH2OH  CH2 -⟨○⟩	Н		1.4-2.1( m,5H ),2.65( br,2H ), 3.4( br,4H ),4.18( br,1H ), 6.28( d,1H ),7.15( s,5H ),7.55 (d,1H),7.7(br,2H),8.78(t,1H)	298 299
5	Н	-NH2	-NHCH2   CH2CH2   CH	Н		1. 2-2. 2( m, 7H ), 2. 5( t, 2H ), 3. 5( br, 4H ), 4. 5( br, 1H ), 6. 3(d, 1H ), 7. 2( s, 1H ), 7. 56( d, 1H ), 8. 8( br, 1H )	312 313

[0044]

# 【表2】

化 合 物番 号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 Elm/z Cim/z
6	H	-NH2	-NHCH2    CH2OH	Br	156-158 アセトン	1.8(b,6H).3.45(d,2H).3.5 (d,2H),4.85(t,1H),6.0(br, 2H),6.45(t,1H),7.73(s,1H)	286 287
7	Н	-NH2	-NHCH2	Br	156-160 アセトン	1. 2-2. 2( n, 7H ), 2. 5( t, 2H ). 3. 45( d, 2H ), 3. 5( br, 2H ), 4. 8 (br, 1H ), 5. 9( br, 2H ), 6. 45( t, 1H ), 7. 19( s, 5H)7. 76( s, 1H )	390, 392 391, 393
8	H	-NH2	-NHCH2 CH2OH CH2CH2 -(①)	C1	157-159 アセトン	1.2-2.1( m, 7H ), 2.53( t, 2H ), 3.48( d, 4H ), 4.1( br, 1H ), 5.34 ( br, 2H ), 6.16( t, 1H ), 7.15(s, 5H ), 7.66( s, 1H )	346 347
9	Н	-NH2	-NHCH2 CH2OH	I	146-148 アセトン	1.83( br, 6H ), 3.48( S, 2H ). 3.53( d, 2H ), 5.0( br, 2H ), 5.6 ( t, 1H ), 7.92( s, 1H)	334 335
10	A	-NH2	-NHCH2   CH2CH2   CH	I	151-153 アセトン	1.3-2.2( m.7H ).2.54(t.2H), 3.45-3.65( m.4H ).5.6( br.3H), 6.5( t.1H ).7.15( s.5H ).7.91 ( s.1H)	438 438

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
11	Н	-NH2	-NHCH2   CH2CH2   CH	-CN	184-189 MeOH	1. 3-2. 2( m, 7H ), 2. 52( t, 2H ), 3. 47( d, 4H ), 4. 83( t, 1H ), 6. 82 ( br, 2H ), 7. 18( s, 5M ), 8. 06 ( s, 1H )	337 338
12	Н	-NH2	-NHCH2	-CN	156-159 MeOH	1. 3-2. 2( m, 7H ), 2. 1( s, 3H ), 2. 5( t, 2H ), 3. 5( d, 2H ), 4. 13 ( s, 2H ), 5. 48( br, 2H ), 5. 78(t, 1H ), 7. 12( s, 5H ), 8. 0( s, 1H )	379 380
13	Н	-NH2	-NHCH2   CH2 -⟨○⟩	-NH2		1.4-2.2( m,5H ),2.7( br,2H ), 3.57( d,2H ),3.73( d,2H ),4.77 ( br,6H ),7.2( s,5H ),7.3( s, 1H )	313 314
14	Н	-NH2	-NHCH2   CH2CH2 -⟨○⟩	-NH2	214-217 MeOH	1. 3-2. 2( m, 7H ), 2. 55( t, 2H ), 3. 55( d, 2H ), 3. 7( d, 2H ), 4. 75 ( s, 6H ), 7. 17( s, 5H ), 7. 21( s, 1H )	327 328
15	Н	-NH2	-NHCH2     CH2OH	-CH=NOH	201-206 アセトン	1.8( br, 6H ), 3.4( s, 2H ), 3.6 ( d, 2H ), 4.1( br, 2H ), 6.22(br, 2H ), 7.76( s, 1H ), 7.95( s, 1H), 8.07( t, 1H )	251 252

# [0046]

# 【表4】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 EIm/z CIm/z
16	Н	-NH2	-NHCHI2 CH2OH CH2CH2-(**)	-CH=NOH	170-176 アセトン	1, 2-2, 2(m, 7H), 2, 5(t, 2H), 3, 45(br, 2H), 3, 53(d, 2H), 4, 0-5, 4(br, 2H), 6, 33(br, 2H), 7, 2(s, 5H), 7, 82(s, 1H), 8, 0(s, 1H), 8, 14(t, 1H)	355 356
17	CI	H	-мысиз ◇ сизон	Н	117-118 CHC13	1.65(s,6H),3.25(s,4H),4.5 (s,2H),6.3(s,1H),7.95(s, 1H) (CD3OD)	227 228
18	C1	Н	-NHCH2	-NB2	137-138 AcOBt	1.65(s.6H),3.25(s.2H),3.4 (s,2H),4.5(s,4H),7.50(s, 1H) (CD3OD)	242 243
19	C1	-NH2	-NH   CH20H	Н	233-235 MeOH	1.6-2.4( m,6H ), 3.65( d,2H ), 4.85( l,1H ), 5.7( s,1H ), 6.05 ( br,2H ), 7.0( br,1H )	228 229
20	C1	-NH2	-NHCH2-C-CH2OH /\ H3C CH3	Ħ	203-207 CHC13- MeOH	0.83(s,6H),3.08(s,2H),3.1 (d,2H),4.5(br,1H),5.79(s, 1H),6.13(s,2H),6.90(t,1H)	230 231

化合物番号	R1	<b>R</b> 2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 EIm/z CIm/z
21	C1	-NH2	-NHCH2-C-CH2OH /\ H3C CH3	-сно	177-179 アセトン	0.9(s,6H),3.18(d,2H),3.38(d,2H),4.45(t,1H),7.15(br,2H),9.4(t,1H),9.98(s,1H)	258 259
22	Cl	-NH2	-NHCH2-C-CH2OH /\ H3C CH3	-CH=NOH	205-209 アセトン	0. 9( s, 6H ), 3. 15( d, 2H ), 3. 35 ( d, 2H ), 4. 45( t, 1H ), 6. 4( br, 2H ), 8. 33( s, 1H ), 8. 53( t, 1H), 10. 88( s, 1H )	273 274
23	C1	-NH2	- NHCH2-C-CH2OH /\ H5C2 C2H5	H	185-18 <b>7</b> CHC13	0.8(t,6H),1.10(q,4H),3.1 (t,4H),4.60(t,1H),5.80(s, 1H),6.30(s,2H)6.80(t,1H)	258 259
24	Cl	-NH2	-NHCH2-C-CH2OH /\ H3C CH3	-NH2	223-228 MeOH	0.9(s,6H).3.18(s,2H),3.29 (s,2H).4.38(br,6H) (CD30D)	245 246
25	Cl	-NH2	-NHCH2-C-CH2OH /\ H5C2 C2H5	-NH2	185-197 NeOH	0.85(t,6H).1.25(q.4H).3.2 (s,2H).3.3(s.2H).4.27(s, 6H) (CD30D)	273 274

[0048]

【表6】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 BIm/z Clm/z
26	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	H	185-186 アセトン	3.6(d,4H).4.35(s,4H),4.83(t,1H),5.8(s,1H).6.18(br,2H).7.07(t,1H)	244 245
27	C1	-NH2	-NHCH2 TH HO CH2OH	Ħ	158-160 EtOH	1.6-2.4(m,5H),3.35(br,2H), 4.28(t,1H),4.53,4.6(各s,1H) 5.75(s,1H),5.87(br,2H). 6.73(t,1H)	258 259
28	C1	-NH2	-NHCH2   ○OFI	Н	205-207 アセトン	1, 2-2, 2( m, 6H ), 3, 42( d, 2H ), ( s, 1H ), 5, 2( s, 1H ), 5, 87( s, 1 H ), 6, 0( br, 2H ), 6, 7( br, 1H )	228 229
29	CI	-NH2	-NRCH2 OR	Н	194-196 MeOH	1.6( br.8H ), 3.35( d, 2H ), 4.5 ( s, 1H ), 5.9( s, 1H ), 6.2( br, 2H ), 6.88( t, 1H )	242 243
30	CI	-NH2	-NHCR2 H	Н	82-84 8t20- ヘキサン	2.2-2.9( m,5H ),3.36( br.2H ), 4.78( br.2H ),5.8( s,1H ),5.91 ( br.2H ),6.88( t.1H )	224 225

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 Elm/z Clm/z
31	Cl	-NH2	-NHCH2 OH CH2OH	Н	60-70	1.5-2.4(m,5H),3.33(d,2H),3.5 (d,2H),4.35(t,1H),5.06,5.17(各 s,1H),5.85,5.88(各 s,1H),6.0 (br,2H),6.7(br,1H)	258 259
32	CI	-NH2	-NECH2 CH20H	. Н	171-173 アセトン	0. 42( br. 4H ), 3. 25( d, 2H ), 3. 3 ( d, 2H ), 4. 52( t, 1H ), 5. 8( s, 1H ), 5. 97( br. 2H ), 6. 85( t, 1B)	228 229
33	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	CI	179-181 アセトン	1, 86( br, 6H ), 3, 55( d, 4H ), 4, 66( t, 1H ), 5, 68( s, 2H ), 6, 63 ( t, 1H )	276, 278 277, 279
34	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH CHOH CH3	Н	169-171 アセトン	0, 2-1, 9( m, 3H ), 1, 25( d, 3H ), 2, 7-4, 0( m, 5H ), 4, 47( d, 1H ), 4, 85( t, 1H ), 5, 81( s, 1H ), 5, 96 ( br, 2H ), 6, 83( t, 1H )	272 273
35	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	Н	192-194 アセトン	1.78( br. 6H ), 3,38( d, 4H ), 4.63( t, 1H ), 5.8( s, 1H ), 6.1 ( br, 2H ), 6.87( t, 1H )	242 243

# [0050]

## 【表8】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 Blm/2 Clm/2
36	<b>C</b> 1	-NH2	-NHCH2 ÇHOH	Н	149-150 AcOEt	1. 2( d, 3H ), 1. 98( br, 6H ), 3. 45 ( d, 2H ), 3. 6-4. 0( m, 1H ), 4. 4- 4. 9( br, 1H ), 5. 5( s, 2H ), 5. 78 ( s, 1H ), 6. 52( t, 1H )	255 256
37	CI	-NH2	-NHCH2    CH2CH2OH	Н	105-107 Et20	1.85( br, 8H ), 3.48( d, 2H ), 3.7 (t, 2H ), 5.23( br, 2H ), 5.6( t. 1H ), 5.75( s, 1H )	257 257
38	C1	-NE2	-NHCH2 CH2OH	н	136-139 AcOEt	1. 4-2. 3( m. 4H ), 3. 35( d. 4H ), 3. 8-4. 4( m. 1H ), 4. 7( br. 1H ), 4. 77( t. 1H ), 5. 83( s. 1H ), 6. 1 ( br. 2H ), 6. 95( t. 1H )	258 259
39	C1	-NH2	-NHCH2   CH2-  CH	Н	137-138 Et20	1.5-2.4(m, 4H), 3.4(br, 4H), 3.85-4.3(m, 1H), 4.35(s, 2H), 4.75(br, 1H), 5.55(br, 2H), 5.78(s, 1H), 6.7(t, 1H), 7.27(s, 5H)	348 349
40	C1	-NH2	-NHCH2 СН2ОН Н3CO ОСН3	Н	159-162 アセトン	1.85(s,4H),3.02(s,6H),3.3 (d,4H),4.6(t,1H),5.7(s, 1H),6.15(br.2H),6.9(t,1H)	302 303

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
41	C1	; -NH2	-NHCH2 CH2OH	Н	171-173 アセトン	2. B( s, 4H )3. 45( d, 2H ), 3. 47 ( d, 2H ), 4. 85( t, 1H ), 5. 7( s, 1H )6. 23( s, 2H ), 7. 1( t, 1H )	25 <b>6</b> 257
42	CI	-NH2	-NHCH2 CH2OH CH H3C CH3	Н	183-185 アセトン	0.75(d,6H),1.1-2.0(m,6H), 3.1-3.55(m,4H),4.6(t,1H), 5.79,5.81(各 s,1H),5.92(br, 2H),6.78(br,1H)	284 285
43	C1	-NH2	-NHCH2   CH2 -⟨□⟩	Н	161-163 AcoBt	1.3-2.1( m.5H ).2.67( br,2H ), 3.4( br,4H ),4.7( br,1H ).5.83 ( s,1H ),6.0( br,2H ),6.9( br, 1H ),7.2( s.5H )	332 333
44	CI	-NH2	-NHCH2	Н	167-169 アセトン	1. 2-2. 2( m. 7H ), 2. 5( t, 2H ), 3. 3( d, 4H ), 3. 43( br. 2H ), 4. 7 (br. 1H ), 5. 5( s, 2H ), 5. 73( s. 1H), 6. 5 ( t, 1H ), 7. 07( s, 5H )	346 347
45	C1	-NH2	-NHCH2	Н	154-156 アセトン	1.2-2.1( m,9H ),2.57( br,2H ), 3.3( br,4H ),4.15( br,1H ),5.8 ( s,1H ),6.17( br,2H ),6.9(br, 1H ),7.2( s,5H )	360 361

# [0052]

# 【表10】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
46	CI	-NH2	-NHCH2 CH3 CHOOH CH2CH2 -	Н	125-132 Ac08t	1. 2(d, 3H), 1. 3-2. 3 (m, 7H), 2. 5(t, 2H), 3. 15-3. 55(m, 2H), 3. 6-4. 0 (m, 1H), 4. 2-4. 6 (br, 1H), 5. 3 (s, 2H), 5. 75 (s, 1H), 6. 3 (t, 1H), 7. 15 (s, 5H)	360 361
47	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	Н	180-183 アセトン	1.7-2.5(m,5H),3.4(br,2H), 3.62(br,2H),4.25(br,1H), 5.83,5.88(各s,1H),6.15(br, 2H),7.1(br,1H),7.28(s,5H)	318 319
48	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	Н	196-198 アセトン	1.5(br,8H).3.25(d,4H),4.85 (t,1H),5.82(s,1H),6.07(br, 2H),6.97(t,1H)	256 257
49	CI	-NH2	-NHCH2 CHOH	Н	155-157 AcOEt	1.15(d,3H),1.6(br,8H),2.9-3.9(m,3H),5.0(br,1H),5.78(s,3H),6.85(t,1H)	270 271
50	C1	-NH2	-NICH2 CH20II	Н	201~203 アセトン	2.1( s, 4H ), 3.1-3.5( m, 4H ), 4.75( t, 1H ).5.55( s, 2H ), 5.8 ( s, 1H ), 6.35( br, 2H ), 7.0(br, 1H )	254 255

化 合 物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 Blm/z Clm/z
51	Cl	-NH2	-NHCH2 -CH2OH	Н	188-190 アセトン	1.4-1.8( m,6H ),3.18( d,2H ), 3.28( d,2H ),4.0-4.4( m,1H ), 4.5(d,1H ),4.77( t,1H ),5.76( s,1H ),6.1( br,2H ),7.05(t,1H)	272 273
52	<b>C</b> 1	-NH2	-NECH2 → CH2OH OCH2 → (()	Н	115-118 Bt20	1. 5-2. 0( m. 6H ), 3. 2-3. 6( m, 4H) 3. 9-4. 3( m, 1H ), 4. 47( s, 2H ). 5. 05( br, 2H ), 5. 5( t, 1H ), 5. 52 ( s, 1H ), 7. 32( s, 5H ) (CDC13)	362 363
53	C1	-NH2	-NHCH2 -CH2OH	H	221-222 アセトン	1, 28( br, 10H ), 3, 1-3, 5( m, 4H ) 4, 52( t, 1H ), 5, 78( s, 1H ), 6, 27 ( br, 2H ), 6, 85( t, 1H )	270 271
54	CI	-NB2	-NНСН2 СНЗ	Н	180-182 アセトン	1.05( d, 3H ), 1.43( br, 10H ), 3.0-3.7( m, 3H ), 3.82( br, 1H ), 5.68( s, 2H ), 5.73( s, 1H ), 6.72 ( t, 1H )	284 - 285
55	C1	-NH2	-инсн2сн2 💍 сн2он	Н	油状物	1.75( br, 8H ), 3.0-3.5( m. 2H ), 3.4( br, 2H ), 4.4( br, 1H ), 5.74 ( s, 1H ), 6.05( br, 2H ), 6.75(t, 1H )	256 257

[0054]

【表12】

_						<del>-</del>	
化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 EIm/z CIm/z
56	Cl	-NH2	CH3	Н	167-171 アセトン	1.76( br. 6H ), 2.95( s, 3H ), 3.3 ( d, 2H ), 3.5( s, 2H ), 4.6( t, 1H), 5.85( s, 1H ), 6.32( br. 2H )	256 257
57	C1	-NH2	ÇH2CH(CH3)2 -NHCH2	Н	133-135 アセトン	0. 94(d, 6H), 1. 87(br. 6H), 1. 7-2. 4 (m, 1H), 3. 13(d, 2H), 3. 44(d, 2H), 3. 68(s, 2H), 5. 02(t, 1H), 5. 30(br. 2H), 5. 9(s, 1H) (CDC13)	298 299
58	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	-NH2	172-174 アセトン	0.45( br, 4H ), 3.3( s. 2H ), 3.35 ( d, 2H ), 4.0-5.0( br, 5H ), 6.5 ( t, 1H )	243 244
59	C1	-NH2	-NECH2    CH2OH	-NH2	226-229 アセトン	1.8( br, 6H ), 3.38( s, 2H ), 3.5 (d, 2H ), 3.0-5.0( br, 3H ), 5.5 ( br, 2H ), 6.45( t, 1H )	257 258
60	Cl	-NH2	-NHCH2   CH2OH  OCH2 -⟨○⟩	-NH2	147-149 AcOBt	1. 6-2. 4(m, 4H), 3. 4(br, 4H), 3. 54 (d, 2H)3. 8-4. 3(m, 1H), 4. 38(s, 2H) 3. 0-5. 0( br, 3H), 5. 1( br, 2H), 6. 55(t, 1H), 7. 32( s, 5H)	363 364

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
61	CI	-NH2	-NHCH2   CH2OH  OH	-NH2		1.5-2.5( m, 4H ).3.47( s.2H ). 3.55( s.2H ).4.0-4.5( m, 1H ). 4.72( s,7H ) (CD <sub>8</sub> OD)	273 274
62	C1	-NH2	-NHCH2 → OH CH2OH	-NH2	油状物	1, 5-2, 5( m, 5H ), 3, 5( s, 2H ), 3, 55( s, 2H ), 4, 75( s, 7H )	273 274
63	C1	-NH2	-NECH2 <del>CH2OH</del> CH2 -⟨◯	-NH2	100-115	1.3-2.1( m,5H ),2.68( br,2H ), 3.35( d,2H ),3.45( d,2H ),4.5 ( s,6H ),7.23( s,5H ) (CD <sub>8</sub> OD)	347 348
64	Cl	-NH2	-NHCH2	-NH2	176-180	1, 2-2, 1( n, 7H ), 2, 52( t, 2H ), 3, 38( d, 2H ), 3, 48( d, 2H ), 4, 31 ( s, 6H ), 7, 18( s, 5H )	361 362
65	C1	-NH2	-NHCH2   CH20H  (CH2) 3 -(○)	-NH2		1.3-2.2( m. 9H ), 2.6( br. 2H ), 3.2-3.8( m. 4H ), 4.9( s. 6H ). 7.23( s, 5H ) (CD <sub>n</sub> OD)	375 376

[0056]

# 【表14】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
66	C1	-NH2	-инсн2 Сн2он	-NH2	225-227	1.53(br, 8H), 3.2(s, 2H), 3.35(d, 2H), 3.0-4.5(br, 3H), 5.45(br, 2H), 6.55(t, 1H)	271 272
67	C1	-NH2	-NHCK2 CH2OH OCH2 -©	-NH2	125-127 AcOBt	1.5-2.0( m,6H ), 3.3-3.5(m,4H), 3.9-4.3( m,1H ), 4.5( s,2H ), 4.63( s,6H ), 7.37( s,5H ) (CD <sub>3</sub> OD)	377 378
68	CI	-NH2	-NHCH2	-CHO	159-161 AcOBt	1.85( br.6H ), 3.45( d, 2H), 3.6 (d, 2H ), 4.28( t, 1H ), 6.63( s, 2H ), 9.42( t, 1H ), 10.01( s, 1H)	270 271
69	CI	-NH2	-NHCH2 СН2ОН нзсо оснз	-сно	166-168 アセトン	1, 9( s, 4H ), 3, 05( s, 6H ), 3, 43 ( d, 2H ), 3, 62( d, 2H ), 4, 68( t, 1H ), 7, 37( br, 2H ), 9, 33(t, 1H), 9, 92( s, 1H )	298(-0CH3) 331
70	C1	-NH2	-NHCH2	-сно	156-158 アセトン	0.8(d,6H),1.2-2.1(m,6H),3.2-3.8(m,4H),4.55(m,1H),7.38(br,2H),9.35(br,1H),9.95(s,1H)	312 313

[0057]

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 Blm/z Clm/z
71	CI	~NH2	-NHCH2   CH2CH2   CH	-сно	130-137 Bt20	1. 1-2. 2( m, 7H ), 2. 53( t, 2H ), 3. 3-3. 75( ss, 4H ), 4. 13( t, 1H ), 5. 97( s, 2H ), 7. 18( s, 5H ), 9. 45 ( t, 1H ), 10. 05( s, 1H )	374 375
72	Cl	-NH2	-NHCH2    CH2OH	-сн20Н	160-162 アセトン	1.80( br, 6H ), 3.4( d, 2H ), 3.5 (d, 2H ), 4.48( d, 2H ), 4.6-5.0 (m, 2H ), 5.85( br, 2H ), 6.65(t, 1H )	272 273
73	CI	-NH2	-NHCH2   CH2CH2 -⟨○⟩	-сн20И	167-170 アセトン	1, 1-2, 2( m, 7H ), 2, 48( t, 2H ), 3, 44( d, 4H ), 4, 5( d, 2H ), 4, 6- 4, 95( m, 2H ), 5, 65( s, 2H ), 6, 63 ( t, 1H ), 7, 15( s, 5H )	376 377
74	C1	-NH2	-NIICH2 \$\times \text{CH2OH}	-CH=NOH	205-206 AcOB t	1. 80( br. 6H ), 3. 38( d. 2H ), 3. 67( d. 2H ), 4. 43( t. 1H ), 6. 38 ( s. 2H ), 8. 33( s. 1H ), 8. 54( t. 1H ), 10. 85( s. 1H )	285 286
75	C1	-NH2	-NHCH2 CH2OH	-CH=NOH	>200 (分解) アセトン -H20	2.86( s.4H ), 3.6( br.2H ), 3.8 (d,2H ), 5.0( br.1H ), 6.75(br, 2H ), 8.33( s.1H ), 8.6( t.1H ), 11.05( s.1H )	299 300

[0058]

# 【表16】

化合物番号	R1 ,	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
76	C1	-NH2	-NHCH2   CH2OH  OH	-CH=NOH	>210 (分解) アセトン	1. 4-2. 4 (m, 4H), 3. 4 (br. 2H), 3. 57 (d, 2H), 3. 9-4. 3 (m, 1H), 4, 52 (t, 1H), 4. 8 (d, 1H), 6. 52 (br. 2H), 8. 35 (s, 1H), 8. 5 (br, 1H), 10. 9 (s, 1H)	301 302
77	CI	-NH2	-NHCH2   CH20H  H3CO OCH3	-CH=NOH	>200 (分解) アセトン	1.9(s,4H).3.06(s,6H),3.4 (d,2H),3.63(d,2H).4.55(t, 1H).6.48(br,2H),8.33(s,1H), 8.55(t,1H),10.9(s,1H)	345 346
78	CI	-NH2	-NHCH2 CH2OH CH CH3 CH3	-CH=NON	174-184 アセトン	0.78(d,6H),1.1-2.1(m,6H),3.2-3.8(m,4H).4.4(br.1H),6.51(br,2H),8.39(s,1H),8.5(m,1H),10.85(s,1H)	327 328
79	C1	-NH2	-NHCH2   CH2CH2   CH	-CH=NOH	154-156 Bt20	1. 1-2. 2( m, 7H ), 2. 5( t, 2H ), 3. 2-3. 7( m, 4H ), 4. 4( br, 1H ), 5. 7( s, 2H ), 7. 15( s, 5H ), 8. 4( s, 1H ), 8. 5( t, 1H ), 10. 45(s, 1H)	389 390
80	CI	-NH COCH3	-инсиз   Сизон	Н	115-118 アセトン	1.75(s,6H),2.18(s,3H),3.2-3.6(m,4H),4.52(t,1H),6.27(s,1H),7.62(t,1H),10.22(s,1H)	284 285

【0059】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 Blm/z Clm/z
81	-OH	-NH2	-NECH2-C-CH2OH /\ H3C CH3	Н	244-246 iso-PrOH	0.82(s,6H),3.0(d,2H),3.1 (d,2H),4.55(s,1H),6.15(s, 3ID9.7(br,1H)	212 213
82	-019	-NH2	-NHCH2-C-CH2OH /\ H5C2 C2H5	Н	268-270 iso-PrOH	0.78(t,6H),1.13(q,4H),2.97 (d,2H),3.15(br,2H),4.55(s, 1H),4.68(br,1H),6,2(br, 3H),9.8(br,1H)	240 241
83	-OH	-NH2	-NHCH2 CH2OH	Н	204-206 iso-PrOH	0.4(s,4H),3.15(d,2H),3.35 (s,2H),4.63(s,1H),6.23(br, 3H),10.0(br,1H)	210 211
84	-он	-NH2	-NHCH2	Н	222-223 iso-PrOH	2. 0( s, 6H ), 3. 42( d, 2H ), 3. 6 ( br. 2H ), 4. 78( s, 1H ), 4. 8(br, 1H ), 6. 4( br, 2H ), 6. 5( t, 1H ), 9. 9( br, 1H )	224 225
85	-он	-NH2	-NHCH2   CH2CH2   CH2CH2   CH2CH2	Н	189-192 アセトン -MeOH	1. 1-2. 1( m. 7H ), 2. 5( t, 2H ), 3. 0-3. 6( m. 4H ), 4. 6( s, 1H ), 6. 2( br. 3H ), 7. 18( s, 5H ), 9. 8 ( br. 1H )	328 329

[0060]

【表18】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
86	-оснз	-NH2	-NHCH2	Н	148-150 アセトン	1. 78( br, 6H ), 3. 3( d, 2H ), 3. 38 ( br, 2H ), 3. 73( s, 3H ), 4. 9(br, 1H ), 5. 13( s, 1H ), 5. 57( br, 2H) 6. 35( t, 1H )	238 239
87	-OCH2 C> HOCH2	-NH2	-NHCH2	Н	240-242 アセトン	1.8( br, 12H ), 3.35(br, 6H ), 4.1 ( s, 2H ), 4.55( t, 1H ), 4.82(br, 1H ), 5.13( s, 1H ), 5.8(br, 2H ), 6.45( t, 1H )	322 323
88	-скз	-NHZ	-NHCH2 CH2OH	Н	176-177 アセトン	1. 70( s, 6H ), 1. 95( s, 3H ), 3. 20 -3. 40( m, 4H ), 4. 70( br, 1H ), 5. 59( s, 1H ), 5. 70( s, 2H ), 6. 45 -6. 70( t, 1H )	222 223
89	CI	-NH2	-0CH2	Н	84-86 リグロイン	2.5-2.9( br, 4H ), 4.25( d, 2H ), 4.75( br, 2H ), 5.4( br, 2H ), 6.02( s, 1H ) ( CDC13 )	226 226
90	CI	-NH2	-осн2 Д <sup>Н</sup> но сн2он	Н	124-126 アセトン	1.9-2.2( m,5H ), 3.45( d,2H ), 4.25( d,2H ),4.0-4.5( br,2H ), 6.0( s,1H ), 6.15( br,2H )	260 260

化合物等	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 Blm/z Clm/z
91	Cl	-NH2	-0CH2 \( \sum_{\text{CH200C}} \)	Н		1.9-2.6(m,5H),3,4,3.75(各s,1H),4.3(br,4H),6.0,6.04(各s,1H),7.2-8.1(m,5H) (CDC13)	363 364
92	CI	-NH2	-0CH2	Н	128-130 アセトン	1.7-2.4(m.5H), 3.43(t,2H), 4.14.4.23(各s.2H), 4.32(t, 1H), 4.98, 5.04(各s.1H), 6.02(s,1H), 6.67(br,2H)	260 261
93	CI	-NH2	-ОСН2СН2ОН	Н	121-123 ベンゼン	0.60(s,4H),3.54(s,2H),4.30 (s,2H),4.70(s,3H),6.17(s, 1H) (CD30D)	229 230
94	ÇI	-NH2	-OCH2 CH2OH	Н	122-124 CH3CN	0. 6-1. 1(n, 2H), 1. 4-1. 9(n, 1H), 3. 45(d, 2H), 4. 32(d, 2H), 4. 54(t, 1H), 4. 9-5. 3(n, 2H), 5. 35-6. 0(n, 1H), 6. 01(s, 1H), 6. 65(br, 2H)	255 256
95	- C1	-NH2	-0CH3 △ CH3OH	Н	125-127 アセトン	1.85( br, 6H ), 3.57( br, 3H ), 4.25( s.2H ), 5.75( br, 2H ), 6.0 ( s, 1H ) (CDC13)	243 244

# [0062]

# 【表20】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(℃) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 EIm/z CIm/z
96	C1	-NH2	-ОСИ2 СН2ОН Н3СО ОСН3	H	196-198 アセトン	1.95(s.4H), 3.05(s,6H), 3.45 (br,2H), 4.2(s,2H), 6.0(s, 1H), 6.85(br,2H)	304 304
97	C1	-NH2	-ОСН2 <del>С</del> СН2ОН	Н	173-175 アセトン	2.97(s,4H),3.79(s,2H),4.52(s,2H),4.73(s,3H),6.12(s,1H)	258 258
98	C1	-NH2	-OCH2 CH2OH	Н	145-147 AcOBt	1. 6-2. 4( m, 4H ). 3. 47( d, 2H ). 4. 25( s, 2H ). 4. 0-4. 6( m, 2H ). 4. 82( d, 1H ). 6. 05( s, 1H ). 6. 45 ( br, 2H )	260 260
99	Ci	-NH2	-OCII2	Н	151-153 アセトン	1. 7-2. 4( m, 4H ), 3. 48( d, 2H ), 4. 22( s, 2H ), 4. 35( s, 2H ), 3. 95 -4. 6( m, 2H ), 5. 95( s, 1H ), 6. 37 ( br, 2H ), 7. 28( s, 5H )	349 350
100	C1	-NH2	-0СН2 СН2ОН	H	132-133 ベンゼン	1.6( br, 8H ), 2.8( t, 1H ), 3.4 ( d, 2H ), 4.2( s, 2H ), 5.2( br, 2H), 6.10( s, 1H ) (CDC13)	257 258

化合物番号	Ri	<b>R</b> 2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 BIm/z CIm/z
101	C1	-NH2	-осн2 Сн2ОН	Н	127-133 ベンゼン	2. 25( s, 4H ), 3. 45( d, 2H ), 4. 27 ( s, 2H ), 5. 1( br, 2H ), 5. 6( s, 2H ), 6. 1( s; 1H )	255 256
102	C1	-NH2	-0СН2 СН2ОН	Н	136-138 ベンゼン	1.47( s, 10H ), 2.82( t, 1H ), 3.45( d, 2H ), 4.20( s, 2H ), 5.30 ( br, 2H ), 6.10( s, 1H ) (CDC13)	271 272
103	-NH2	-NH2	-OCH2   ○CH2OH	Н	173-174 アセトン	1.84( br. 6H ), 3.47( br. 2H ), 4.1( s, 2H ), 4.55( br, 1H ), 5.15 ( s, 1H ), 5.8( br, 2H ), 5.93(br, 2H )	224 225
104	-ОН	-NH2	-NHCH2 <u></u> CH2OH	-NH2	215-216 iso-PrOH	0.4(s,4H),3.15(d,2H), 3.35(s,2H),6.23(br,5H), 10.0(br,1H)	225 226

# [0064]

## 【表22】

					• • •	· – - •	
化合物番号	R1	R2	R3	<b>R4</b>	融点(℃) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 m/z
105	Cl	-NH2	- NHCH2CH2OH	н	143-146 CHC13	3.43( br m,2H ),3.66( t,2H ), 4.88( s,4H ),5.86( s,1H ), (CD3OD)	BI 188 CI 190
106	CI	-NH2	-NHCH2CH2OH • HC1	Н	173-176 Et20	3.58(t,2H),3.71(t,2H), 4.94(s,6H),6.24(s,1H), (CD3OD)	EI 188 CI 190 PAB 189
107	C1	-NH2	-NHCH2CH2CH2OH	Н	160-163 BtOH	1.55-2.1( m, 2H ), 3.6( t, 4H ), 6.33( s. 1H ), 7.8( br, 3H ), 9.3( br, 1H )	BI 202 CI 203
108	<b>C</b> 1	-NH2	-NHCH2CH2CH2OH - HC1	Н	170-180 CHC13- AcOEt	1.50-2.1( m, 2H ), 3.8( t, 4H ), 6.33( s, 1H ).7.81( br, 3H ), 9.0( br, 1H )	EI 202 CI 203
109	C1	-NH2	-NHCH2CH2CH2CH2OH	Н	139-141 MeOH	1.52-1.69( m, 4H ), 3.28-3.36 ( m, 2H ), 3.58( t, 2H ), 4.89( br.4H ), 5.81( s, 1H ) (CD3OD)	EI 216 CI 218

[0065]

【表23】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	¹H-NMR	質量分析値 m/z
110	CI	-NH2	-NHCH2CH2CH2CH2OH • HC1	Н	143-146 Et20	1.41-1.63(m,4H),3.36(br, 1H),3.41(t,4H),6.14(br, 1H),7.84(br,2H), 8.93(br,1H)	FAB 217
111	C1	-NH2	- NHCH2CH2OH	-NH2	164-167	3.54(t,2H),3.70(t,2H), 4.89(br,6H) (CD3OD)	EI 203 CI 205
112	C1	-NH2	-NHCH2CH2OH - 2HC1	-NH2	158-161 Bt 20	3,50( br m, 2H ), 3,60( t, 2H ), 7,2( br m, 7H ), 8,60( br m, 1H)	EI 203 CI 205 FAB 204
113	CI	-NH2	-NHCH2CH2CH2OH	-NH2	119-120 Ac0Et	1.6-2.1( m.2H ).3.54( t.2H ). 3.67( t,2H ).4.6( br,6H ) (CD3OD)	BI 217 CI 218
114	Cl	-NH2	-NHCH2CH2CH2OH - 2HC1	-NH2	120-131 Bt20	1.5-2.2( m, 2H ), 3.5( t, 2H ), 3.6( t, 2H ), 4.6( br, 6H )	BI 217 CI 218

[0066]

【表24】

化 合 物番 号	R1	R2	R3	R4	融点(°C) 再結晶 溶媒	'H-NMR	質量分析値 m/z
115	CI	-NH2	-NHCH2CH2CH2CH2OH	-NH2	58-62 MeOH	1.54-1.74( m.4H ).3.43( t.2H). 3.59( t.2H ),4.89( br.6H ) (CD3OD)	FAB 232
116	C1	-NH2	-NHCH2CH2CH2CH2OH • 2HC1	-NH2	159-161 Et20	1.41-1.53 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 5H), 5.60 (br, 2H), 7.27 (br, 2H), 8.52 (br, 1H)	FAB 232

[0067]

【表25】

# R1 N=N - N=N - ○ - C1 [1]

化合物等	R1	R3	融点 (℃)	再結晶溶媒 色状
117	C1	-NHCH2-C-CH2OH CH3 CH3	285-287	MeOH 橙黄色
118	C1	-NHCH2-C-CH2OH C2H5 C2H5	275-277	MeOH 橙黄色
119	C1	-NHCH2_CH2OH	267-269	MeCH 橙黄色
120	-ОН	-NICH2_CH2OH	295-297	MeOH 橙黄色
121	Cl	-NHCH2 <del>↓</del> OH CH2OH	222-225	MeOH 黄色
122	Cl	-NHCH2	275-277	MeOH 橙黄色
123	-OH	-NHCH2	296-300	DMF 橙黄色
124	CI	-NHCH2 CH2OH	268-270	Me()H 黄色

【0068】 【表26】

化合物番号	RI	R3	融点 (℃)	再結晶溶媒 色状
125	C1	-NHCH2	142-144	Et 20 黄色
126	Cl	-NHCH2 <del>\</del> CH2OH CH2 -⟨⊙⟩	198-201	MeOH 黄色
127	Cl	-NHCH2 CH2OH CH2CH2 -(©)	175-178	MeOH 橙黄色
128	C1	-NHCH2 \( \sum_{\text{CH2OH}} \) OH2CH2CH2 \( \sum_{\text{O}} \)	136-141	MeOH 黄色
129	Cl	-NHCH2 CH2OH	262-264	MeOH 橙黄色
130	C1	-NHCH2CH2OH OCH2 -⟨□>	168-171	MeOH 黄色
131	C1	-NHCH2 CH2OH	221-225	MeOH 橙黄色

### [0069]

【試験例】次に本発明化合物、式 [ I ] で示される化合物群が優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用であることについて、試験例を挙げて説明する。

### 【0070】抗腫瘍効果の検定法

本発明化合物、式 [I]で示される化合物群についての 抗腫瘍作用検定法、毒性試験方法及びその結果を示す。

【0071】試験例1-ヒト培養腫瘍細胞株を用いた抗腫瘍効果の検定

54種のヒト培養腫瘍細胞株を5%ウシ胎児血清を含む、2mM グルタミンを添加したRPMI-1640 の培地に 懸濁して、100μ1/穴、細胞数4000-5000 個/穴になるように接種し、37℃で約24時間プレインキュベートし、被験薬添加前に安定させ、式[I]で示される化合物をジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解後、生理食塩水で希釈し、種々の濃度になるように(DMSOは0.5%)添加した。これを二酸化炭素インキュベーター中で37℃、48時間培養後、細胞の増殖をSRS法〔Journal of National Cancer Institute Vol.83,757-766(1991)〕を用いて測定した。その結果(細胞増殖抑制率)を表27~表31に示した。

[0072]

【表27】

50%增殖包部議費 (GI;1)

化合物番号培養ガン細胞	1.4	4 4	4 5	8 9	6 4	7.0	7.1	7 8	125 実施例1記 載の化合物
自加涛 CCRF-CEM HL-60(TB) K-562 MOLT-4 RPMI-8226 SR	4. 28X10 <sup>-7</sup> 7. 60X10 <sup>-8</sup> 3. 40X10 <sup>-7</sup> 5. 55X10 <sup>-7</sup> 2. 37X10 <sup>-8</sup>	3, 47X10 <sup>-5</sup> 1, 89X10 <sup>-6</sup> 1, 22X10 <sup>-6</sup> 6, 39X10 <sup>-6</sup> 6, 65X10 <sup>-7</sup> 8, 36X10 <sup>-7</sup>	5, 34X10 <sup>-5</sup> 1, 23X10 <sup>-5</sup> 7, 26X10 <sup>-6</sup> 1, 00X10 <sup>-6</sup>	2. 18X10 <sup>-5</sup> 2. 30X10 <sup>-6</sup> 9. 82X10 <sup>-8</sup> 1. 61X10 <sup>-5</sup> 2. 61X10 <sup>-7</sup> 7. 23X10 <sup>-8</sup>	1. 83X10 <sup>-5</sup> 6. 85X10 <sup>-6</sup> 1. 48X10 <sup>-6</sup> 1. 23X10 <sup>-6</sup> 2. 16X10 <sup>-6</sup>	1. 70X10 <sup>-8</sup> 1. 33X10 <sup>-8</sup> 1. 92X10 <sup>-8</sup> 1. 11X10 <sup>-8</sup> 4. 21X10 <sup>-7</sup>	7. 02X10-8 1. 67X10-8 1. 58X10-9 2. 13X10-8 1. 24X10-6 1. 78X10-8	1. 32X10 <sup>-6</sup> 4. 12X10 <sup>-5</sup> 9. 91X10 <sup>-6</sup> 3. 00X10 <sup>-6</sup> 1. 56X10 <sup>-7</sup>	3. 99X10 <sup>-8</sup> 1. 05X10 <sup>-6</sup> 3. 66X10 <sup>-6</sup> 8. 82X10 <sup>-6</sup> 2. 03X10 <sup>-6</sup>
其色植 LCX-1M1V MALME-3M M14 SK-MEL-2 SK-MEL-2 SK-MEL-2 UACC-257 UACC-257	2. 91X10 <sup>-4</sup> 1. 19X10 <sup>-5</sup> 1. 14X10 <sup>-5</sup> 1. 14X10 <sup>-6</sup> 1. 4ZX10 <sup>-6</sup> 3. 07X10 <sup>-6</sup> 6. 91X10 <sup>-6</sup> 1. 09X10 <sup>-6</sup>	1. 90X10 <sup>-6</sup> 3. 10X10 <sup>-7</sup> 3. 81X10 <sup>-7</sup>	1, 85X10 <sup>-7</sup> 5, 97X10 <sup>-8</sup> 2, 81X10 <sup>-8</sup>	7. 40X10 <sup>-7</sup> 5. 53X10 <sup>-6</sup> 6. 17X10 <sup>-6</sup> 8. 21X10 <sup>-6</sup> 1. 67X10 <sup>-7</sup> 5. 93X10 <sup>-6</sup>	4. 59X10 <sup>-7</sup> 2. 76X10 <sup>-8</sup> 1. 75X10 <sup>-8</sup> 3. 64X10 <sup>-8</sup> 3. 35X10 <sup>-8</sup> 4. 56X10 <sup>-7</sup> 1. 97X10 <sup>-7</sup> 2. 67X10 <sup>-8</sup>	1. 99X10 <sup>-6</sup> 6. 26X10 <sup>-8</sup> 1. 76X10 <sup>-8</sup> 1. 80X10 <sup>-6</sup> 1. 85X10 <sup>-6</sup> 1. 82X10 <sup>-8</sup> 2. 15X10 <sup>-8</sup> 2. 00X10 <sup>-8</sup>	2. 80X10 <sup>-6</sup> 1. 31X10 <sup>-3</sup> 2. 54X10 <sup>-6</sup> 6. 09X10 <sup>-6</sup> 5. 84X10 <sup>-8</sup> 9. 57X10 <sup>-7</sup> 1. 61X10 <sup>-6</sup>	6, 31X10 <sup>-3</sup> 2, 92X10 <sup>-3</sup> 1, 33X10 <sup>-5</sup> 1, 10X10 <sup>-5</sup> 1, 33X10 <sup>-5</sup> 2, 52X10 <sup>-7</sup> 1, 21X10 <sup>-7</sup> 1, 23X10 <sup>-8</sup>	2, 43X10 <sup>-6</sup> 1, 52X10 <sup>-6</sup> 1, 19X10 <sup>-6</sup> 1, 40X10 <sup>-8</sup> 7, 38X10 <sup>-8</sup> 4, 09X10 <sup>-6</sup> 3, 39X10 <sup>-6</sup> 1, 39X10 <sup>-6</sup>

【0073】 【表28】

50 %增強抑制濃度(GI30)

化合物番号培養がン細胞	4	44	<b>ት</b> ር	6 8	P 9	7.0	7.1	7.8	125 実施例1記 載の化合物
肺ガン A549/ATCC	1, 03X10-°	77.2 A549/ATCC 1.03X10 <sup>-5</sup> 5.01X10 <sup>-6</sup> 8.90X10 <sup>-6</sup>	8. 90X10 <sup>-6</sup>		1, 83X10 <sup>-5</sup>	1. 10X10 <sup>-5</sup>	1. 23X10 <sup>-6</sup>	1.83X10 <sup>-5</sup> 1.10X10 <sup>-5</sup> 1.23X10 <sup>-6</sup> 1.54X10 <sup>-6</sup> 1.51X10 <sup>-5</sup>	1, 51X10 <sup>-5</sup>
EKVX HOP-92	7. 28X10 <sup>-8</sup> 2. 32X10 <sup>-8</sup>	7.28X10-* 3.18X10-* 7.37X10-* 2.32X10-* 8.28X10-* 7.37X10-*		4, 20X10 <sup>-5</sup> 5, 97X10 <sup>-5</sup>	1. 99X10 <sup>-6</sup> 1. 82X10 <sup>-5</sup>	2, 03X10 <sup>-6</sup> 1, 72X10 <sup>-6</sup>	2, 10X10 <sup>-8</sup> 1, 56X10 <sup>-6</sup>	1. 92X10 <sup>-5</sup> 1. 72X10 <sup>-6</sup> 2. 10X10 <sup>-5</sup> 6. 80X10 <sup>-6</sup> 1. 57X10 <sup>-6</sup> 1. 82X10 <sup>-5</sup> 1. 72X10 <sup>-6</sup> 1. 56X10 <sup>-6</sup> 1. 08X10 <sup>-5</sup> 2. 17X10 <sup>-6</sup>	1. 57X10 <sup>-6</sup> 2. 17X10 <sup>-6</sup>
<u>.</u>	1. 16X10 <sup>-5</sup> 4. 25X10 <sup>-6</sup> 2. 44X10 <sup>-5</sup>	2.44X10-5		1. 08X10-8	8. 45X10 <sup>-5</sup> 1. 80X10 <sup>-5</sup>	4, 19X10 <sup>-6</sup> 2, 27X10 <sup>-6</sup>	1. 16X10 <sup>-5</sup> 2. 38X10 <sup>-6</sup>	8.45X10-5 4.19X10-6 1.16X10-5 1.71X10-5 1.80X10-5 2.27X10-6 2.38X10-6 4.20X10-5	6, 07X10 <sup>-6</sup> 6, 55X10 <sup>-6</sup>
		7 74V10-5				2. 18X10 <sup>-6</sup>	1, 38X10 <sup>-5</sup>	3.87X10 <sup>-6</sup> 2.18X10 <sup>-6</sup> 1.38X10 <sup>-5</sup> 4.37X10 <sup>-6</sup> 3.87X10 <sup>-5</sup> 9.8XX10 <sup>-5</sup> 1.78X10 <sup>-5</sup> 7.08X10 <sup>-7</sup> 6.83X10 <sup>-8</sup>	3, 87X10 <sup>-5</sup> 6, 83X10 <sup>-6</sup>
NCI-H522			4, 73X10 <sup>-5</sup>		1.17X10 <sup>-5</sup>	1.91X10 <sup>-7</sup>	1, 66X10 <sup>-6</sup>	1.17X10 <sup>-5</sup> 1.91X10 <sup>-7</sup> 1.66X10 <sup>-6</sup> 1.90X10 <sup>-6</sup>	2, 09X10 <sup>-6</sup>

【0074】 【表29】

50%增殖如制速度(GIso)

化合物番号培養ガン細胞	1 4	4 4	4 S	6 3	6 4	7 0	7.1	7 8	125 実施例1記 載の化合物
利力ン MCF7 3. 15X10 <sup>-6</sup> MCF7/ADR-R 1. 02X10 <sup>-9</sup> MDA-MB-231 3. 12X10 <sup>-9</sup> HS-578T 5. 55X10 <sup>-6</sup> MDA-MB-435 1. 14X10 <sup>-6</sup> MDA-MB-435 1. 14X10 <sup>-6</sup>	3, 15X10 <sup>-6</sup> 1, 02X10 <sup>-9</sup> 3, 12X10 <sup>-9</sup> 5, 55X10 <sup>-6</sup> 1, 14X10 <sup>-6</sup> 6, 73X10 <sup>-6</sup>	1. 06X10 <sup>-5</sup> 3. 68X10 <sup>-4</sup>	5, 81X10-*	5. 99X10 <sup>-3</sup> 2. 10X10 <sup>-3</sup> 2. 15X10 <sup>-8</sup> 4. 04X10 <sup>-6</sup>			1. 39X10-* 1. 38X10-* 1. 27X10-* 2. 14X10-* 2. 85X10-* 1. 20X10-*	3, 07X10-7 2, 48X10-6 1, 25X10-5 1, 64X10-5 1, 24X10-5 1, 22X10-7	4, 81X10 <sup>-6</sup> 7, 04X10 <sup>-6</sup> 1, 90X10 <sup>-6</sup> 8, 58X10 <sup>-6</sup> 3, 78X10 <sup>-7</sup> 1, 83X10 <sup>-7</sup>
BT-549 T-47D	1, 11X10 <sup>-5</sup> 2, 23X10 <sup>-6</sup>	1. 08X10 <sup>-1</sup> 6. 36X10 <sup>-7</sup>	8, 43X10 <sup>-6</sup>	3. 12X10 <sup>-5</sup> 1. 85X10 <sup>-6</sup>	4. 26X10-° 1. 09X10-°	7. 92X10-° 6. 01X10-°	1. 01X10-° 2, 20X10-°	1. 24X10-° 1. 37X10-°	2, 89X10-* 7, 84X10-*
#結腸ガン COLO 205 HCC-2998 HCT-116 HCT-15 HT-29 KM-12 SW-620	3, 44X10 <sup>-6</sup> 1, 13X10 <sup>-8</sup> 7, 54X10 <sup>-8</sup> 3, 05X10 <sup>-6</sup> 1, 05X10 <sup>-5</sup> 7, 86X10 <sup>-5</sup>	5. 17X10-5 2. 52X10-6 2. 12X10-6 7. 23X10-8	2. 70X10 <sup>-5</sup>	3, 49X10 <sup>-5</sup> 7, 56X10 <sup>-7</sup> 5, 91X10 <sup>-8</sup> 8, 39X10 <sup>-5</sup>	2, 19X10 <sup>-6</sup> 2, 50X10 <sup>-8</sup> 1, 94X10 <sup>-8</sup> 1, 26X10 <sup>-8</sup> 5, 51X10 <sup>-6</sup>	1, 01X10 <sup>-3</sup> 1, 76X10 <sup>-3</sup> 2, 22X10 <sup>-3</sup> 1, 86X10 <sup>-6</sup> 8, 10X10 <sup>-6</sup> 3, 60X10 <sup>-6</sup>	1. 34X10 <sup>-3</sup> 2. 11X10 <sup>-4</sup> 1. 26X10 <sup>-8</sup> 6. 06X10 <sup>-9</sup> 1. 40X10 <sup>-8</sup> 1. 41X10 <sup>-5</sup> 5. 49X10 <sup>-5</sup>	2 22X10-6 4 61X10-9 1.38X10-5 5.73X10-6 2.51X10-6	1. 64X10 <sup>-4</sup> 1. 14X10 <sup>-5</sup> 7. 34X10 <sup>-6</sup> 3. 27X10 <sup>-6</sup> 2. 17X10 <sup>-6</sup>

[0075]

【表30】

50%增殖抑制濃度 (GIso)

化合物番号培養ガン細胞	1 4	4	4 5	6 3	6 4	7.0	7 1	88	125 実施例1記 載の化合物
成種瘍 SF-268 SF-539 SNB-19 SNB-75 U251	4, 07X10 <sup>-8</sup> 1, 96X10 <sup>-6</sup> 1, 11X10 <sup>-5</sup> 1, 18X10 <sup>-5</sup> 4, 67X10 <sup>-6</sup>	1. 86X10 <sup>-5</sup>		1. 52X10 <sup>-5</sup>	6.80X10 <sup>-5</sup> 3.72X10 <sup>-5</sup> 9.45X10 <sup>-5</sup> 3.19X10 <sup>-5</sup> 4.26X10 <sup>-5</sup>	2, 32X10 <sup>-6</sup> 1, 60X10 <sup>-5</sup> 6, 19X10 <sup>-6</sup> 1, 54X10 <sup>-5</sup> 2, 89X10 <sup>-6</sup> 1, 52X10 <sup>-3</sup> 1, 75X10 <sup>-5</sup> 3, 19X10 <sup>-6</sup> 1, 39X10 <sup>-5</sup>		2, 03X10 <sup>-5</sup> 1, 68X10 <sup>-5</sup> 2, 61X10 <sup>-4</sup> 1, 74X10 <sup>-5</sup> 1, 46X10 <sup>-5</sup>	1, 06X10 <sup>-5</sup> 1, 37X10 <sup>-5</sup> 2, 98X10 <sup>-3</sup> 3, 61X10 <sup>-6</sup> 7, 81X10 <sup>-6</sup>
邦単ガン IGR-CV1 OVCAR-4 OVCAR-5 OVCAR-8 SK-OV-3	6. 10X10 <sup>-6</sup> 2. 56X10 <sup>-6</sup> 5. 20X10 <sup>-8</sup> 1. 35X10 <sup>-5</sup> 1. 05X10 <sup>-5</sup> 1. 23X10 <sup>-5</sup>	L. 76X10- <sup>5</sup>		9. 16X10 <sup>-5</sup> 8. 49X10 <sup>-5</sup>	5. 29X10 <sup>-5</sup> 4. 02X10 <sup>-5</sup> 2. 15X10 <sup>-5</sup> 4. 57X10 <sup>-5</sup> 3. 06X10 <sup>-5</sup>	1. 87X10 <sup>-16</sup> 1. 73X10 <sup>-16</sup> 1. 73X10 <sup>-16</sup> 1. 00X10 <sup>-16</sup> 1. 75X10 <sup>-16</sup> 1. 75X10 <sup>-16</sup>	1, 85X10 <sup>-6</sup> 1, 01X10 <sup>-6</sup> 1, 78X10 <sup>-6</sup> 1, 24X10 <sup>-5</sup> 2, 40X10 <sup>-8</sup> 1, 22X10 <sup>-8</sup>	1, 77X10 <sup>-5</sup> 1, 34X10 <sup>-5</sup> 2, 01X10 <sup>-6</sup> 1, 99X10 <sup>-5</sup> 1, 71X10 <sup>-6</sup>	1, 03X10- <sup>6</sup> 4, 22X10- <sup>6</sup> 9, 77X10- <sup>7</sup> 6, 67X10- <sup>8</sup> 4, 58X10- <sup>6</sup>

【0076】 【表31】

化合物番号	1.4	4 4	4 5	63	6.4	7 0	7.1	7 8	125
培養ガン細胞									表を利用記載の化合物
腎ガン							,		
0-982	1. 13X10 <sup>-5</sup>				3.89X10-5	2, 38X10 <sup>-5</sup>	2, 19X10-3	3.89X10 <sup>-5</sup> 2.38X10 <sup>-5</sup> 2.19X10 <sup>-5</sup> 1.79X10 <sup>-5</sup> 4.92X10 <sup>-6</sup>	4, 92X10 <sup>-5</sup>
ACHIN	1, 14X10 <sup>-5</sup> 8, 39X10 <sup>-6</sup>	8.39X10-6			2, 12X10 <sup>-5</sup>	8, 19X10 <sup>-6</sup>	1, 29X10 <sup>-5</sup>	2, 12X10 <sup>-5</sup> 8, 19X10 <sup>-6</sup> 1, 29X10 <sup>-5</sup> 1, 21X16 <sup>-5</sup> 2, 15X10 <sup>-6</sup>	2, 15X10 <sup>-6</sup>
CAKI-1	6. 51X10-5				7, 11X10 <sup>-5</sup>	2. 02X10-7	L 64X10-6	7, 11X10 <sup>-5</sup>   2, 02X10 <sup>-7</sup>   L 64X10 <sup>-6</sup>   1, 30X10 <sup>-3</sup>   4, 40X10 <sup>-7</sup>	4, 40X10 <sup>-7</sup>
RXF-393	1, 28X10 <sup>-5</sup> 4, 76X10 <sup>-5</sup>	4. 76X10 <sup>-5</sup>			4, 90X10 <sup>-5</sup>	3, 50X10 <sup>-6</sup>	1. 42X10-5	4,90X10 <sup>-5</sup>   3,50X10 <sup>-6</sup>   1,42X10 <sup>-5</sup>   1,96X10 <sup>-5</sup>   7,26X10 <sup>-6</sup>	7. 26X10~6
SN12C	4. 24X10-6				8, 94X10 <sup>-5</sup>	1.00X10-6	1. 24X10 <sup>-5</sup>	8.94X10 <sup>-5</sup>   1.00X10 <sup>-6</sup>   1.24X10 <sup>-5</sup>   2.74X10 <sup>-5</sup>   2.90X10 <sup>-8</sup>	2, 90X10 <sup>-6</sup>
UD-31	2, 11X10 <sup>-8</sup> 5, 66X10 <sup>-5</sup>	5, 66X10 <sup>-5</sup>				1, 76X10 <sup>-6</sup>   1, 66X10 <sup>-6</sup>	1.66X10-6		

【0077】試験例2-マウス白血病P388による抗腫瘍効果の検定

一群6匹のCDF1マウスの腹腔内に10°個のP388細胞を移植し、被験物質の濃度は最高400mg/kgを限度とし、腹腔内に1日目と5日目の2回投与する。対照群の動物数は10匹とし、効果判定は、T/C%(下式)に基づき判定した。その結果を表32に示した。

 $T/C\%=T/C\times100$ 

但し、T:治療群の生存日数の中央値

C:対照群の生存日数の中央値

(観察期間は30日とする。)

【0078】 【表32】

50%增殖抑制濃度 (GI;0)

,	対照群	化合物番号 4 4
投与量 (mg/kg)	_	4 0
匹数	1 0	6
生存日数 (日)	1 0	1 4. 5
延命率(%)		1 4 5

### 【0079】試験例3-毒性試験

一夜絶食させた I C R 系雄性マウス(体重25~35g)に試験化合物を経口投与し、14日間までの生死を判定した。結果は最小致死量で示した。結果を表33に示す。表33に示す如くいずれの化合物も低い毒性値を示した。

【0080】 【表33】

化 合 物 No.	マウス急性毒性 [致死量] (mg/kg-po)
5	[>500]
6	[>500]
7	[>500]
1 8	[>500]
3 5	[>500]
3 9	[>500]
4 3	[>500]
4 4	[>500]
4 7	[>500]
4 8	[>500]
5 8	[>500]
5 9	[>500]

【0081】次に製剤処方について記述する。本発明による化合物は1日に体重kg当たり0.1~1000mgの用量を与えることが出来る。これら化合物は錠剤又はカプセルの剤型で投与し得るし、溶解度が許せば水溶性シロップ、油性溶液又は不溶性ならば懸濁液とし投与

### され得る。代表的な医薬品処方を下記に示す。

カプセル処方

本発明化合物 5~500mg

アビセル PH-101 全量800mgとする。

(微晶質セルロース)

錠剤処方

本発明化合物5~500mgアビセル PH-101130mgでんぷん(変性)20mg

 ステアリン酸マグネシウム
 5.5mg

 ポリビニルピロリドン
 22mg

 ステアリン酸
 30mg

### フロントページの続き

(72)発明者 岩倉 文月

大阪府大阪市東淀川区豊里2-13-7-

406

(72)発明者 富士 薫

京都府宇治市五ケ庄平野51-6

(72) 発明者 野出 學

大阪府枚方市楠葉並木1-10-19

(72) 発明者 西出 喜代治

滋賀県甲賀郡甲西町柑子袋東浦963-7